

本文引文格式:倪进忠,刘梦想,董岳,等.电针结合天麻素对PD模型大鼠黑质TH、TNF- α 表达的影响[J].右江民族医学院学报,2023,45(3):419-423.

【论著与临床报道】

电针结合天麻素对PD模型大鼠黑质TH、TNF- α 表达的影响

倪进忠¹,刘梦想²,董岳²,赵欣怡²,李帛洋²

(1. 皖南医学院基础医学院,安徽 芜湖 241002;

2. 皖南医学院临床医学院,安徽 芜湖 241002)

摘要:目的 观察电针结合天麻素对帕金森病(PD)大鼠黑质酪氨酸羟化酶(TH)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)表达的影响,探讨电针结合天麻素对PD的保护机制。方法 将50只SD大鼠随机分为正常组、模型组、电针组、天麻素组和电针结合天麻素组,每组10只。PD动物模型采用颈背部皮下注射鱼藤酮来造模,天麻素组给予天麻素腹腔注射;电针组给予高频电针治疗;电针结合天麻素组先天麻素腹腔注射,再电针治疗;三组均治疗21d。采用免疫组织化学法和Western Blot检测黑质TH和TNF- α 的表达。结果 与正常组相比,模型组大鼠黑质TH表达减少($P < 0.01$),天麻素、电针和电针结合天麻素治疗后TH表达增加($P < 0.01$);与天麻素组和电针组相比,电针结合天麻素组TH表达增加($P < 0.05$)。与正常组相比,模型组大鼠黑质TNF- α 表达增加($P < 0.01$),天麻素、电针和电针结合天麻素治疗后黑质TNF- α 表达减少($P < 0.01$),与天麻素组和电针组相比,电针结合天麻素组TNF- α 表达减少($P < 0.05$)。结论 电针结合天麻素可上调PD大鼠黑质TH表达,下调TNF- α 表达,且作用强于天麻素或电针。

关键词:帕金森病;电针;天麻素;酪氨酸羟化酶;肿瘤坏死因子- α

中图分类号:R742.5

文献标识码:A

文章编号:1001-5817(2023)03-0419-05

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2023.03.008

Effects of electroacupuncture combined with gastrodin on the expressions of TH and TNF- α in substantia nigra of PD model rats

Ni Jinzhong¹, Liu Mengxiang², Dong Yue², Zhao Xinyi², Li Boyang²

(1. School of Basic Medicine, Wannan Medical College, Wuhu 241002, Anhui, China;

2. School of Clinical Medicine, Wannan Medical College, Wuhu 241002, Anhui, China)

Abstract: **Objective** To observe the effects of electroacupuncture combined with gastrodin on the expressions of tyrosine hydroxylase (TH) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) in substantia nigra of rats with Parkinson's disease (PD), aiming to explore the protective mechanism of electroacupuncture combining with gastrodin on rats with PD. **Methods** 50 SD rats were randomly divided into a normal group, a model group, an electroacupuncture group, a gastrodin group and a electroacupuncture+gastrodin group, with 10 rats in each group. The PD model was established by subcutaneous injection of rotenone into the neck and back. The gastrodin group was given gastrodin by intraperitoneal injection. The electroacupuncture group was treated with high-frequency electroacupuncture. The electroacupuncture+gastrodin group was treated with injection of gastrodin intraperitoneal followed by electroacupuncture. All three groups were treated for 21 days. This study employed immunohistochemistry and Western Blot to detect the expressions of TH and TNF- α in substantia nigra. **Results** Compared with the normal group, the model group had decreased TH expression in substantia nigra ($P < 0.01$); and TH expression increased after the treatment with gastrodin, electroacupuncture and

基金项目:皖南医学院校级重点项目(WK2020Z04);国家级大学生创新创业项目(202010368057);安徽省大学生创新创业项目(S202110368056)

第一作者简介:倪进忠(1979-),男,硕士,副教授,研究方向:中枢神经系统退行性疾病,E-mail:njz980040@sina.com

electroacupuncture combined with gastrodin ($P < 0.01$). Compared with those of the gastrodin group and the electroacupuncture group, the TH expression increased in the electroacupuncture + gastrodin group ($P < 0.05$). Compared with the normal group, the model group had increased expression of TNF- α in substantia nigra ($P < 0.01$), but decreased expression of TNF- α after the treatment with gastrodin, electroacupuncture and electroacupuncture combined with gastrodin ($P < 0.01$). Compared with the gastrodin group and the electroacupuncture group, the electroacupuncture + gastrodin group had decreased TNF- α expression ($P < 0.05$).

Conclusion Electroacupuncture combined with gastrodin can up-regulate TH expression and down-regulate TNF- α expression in substantia nigra of PD rats. Its effect is superior to treatment with single gastrodin or electroacupuncture.

Key words: Parkinson's disease; electroacupuncture; gastrodin; tyrosine hydroxylase; tumor necrosis factor- α

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种神经系统退行性疾病,其发病率随年龄增长而增加。临床表现主要为静止性震颤、肌张力增高、肢体僵直等运动障碍。病因和发病机制尚不明确,以黑质多巴胺(dopamine, DA)能神经元持续丢失,进而导致纹状体中的 DA 含量显著减少其主要特征^[1]。目前的 PD 治疗主要针对运动症状改善,以左旋多巴、DA 受体激动剂等药物疗法为主,这些药物旨在恢复纹状体中的 DA 水平或作用于纹状体 DA 受体。药物疗法早期可以改善 PD 患者的运动症状,但随着时间的推移,作用就会逐渐减弱,以及产生一些并发症^[2]。迄今为止,没有很好的治疗方法来阻止或减缓 PD 的病情进展^[3-4]。需要发现用于 PD 治疗的新药物或治疗方法。近年来临床研究表明,针刺对 PD 患者的运动障碍有改善作用,针刺可以通过调节神经炎症反应等多个靶点来发挥作用^[5-6]。天麻素也可以减少 PD 小鼠黑质 DA 能神经元的凋亡^[7]。本研究通过电针结合天麻素对 PD 大鼠进行干预,探讨电针结合天麻素对 PD 的保护机制。

1 材料和方法

1.1 动物及试剂 SPF 级 SD 大鼠 50 只(济南朋悦实验动物繁育有限公司),体重(200 \pm 10) g,合格证号:SCXK(鲁)2014-0007。鱼藤酮、天麻素、酪氨酸羟化酶(tyrosine hydroxylase, TH)和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)抗体(Affinity Biosciences 公司)、二抗试剂盒(武汉博士德生物工程有限公司)、WB 相关试剂(上海碧云天生物技术有限公司)。

1.2 实验分组 50 只 SD 大鼠,随机分为正常组、模型组、天麻素组、电针组和电针结合天麻素组,每组 10 只。

1.3 模型制备 采用颈背部皮下注射鱼藤酮(2 mg/kg,浓度 2 mg/mL)制备动物模型,每日 1 次,连续 4 周。

1.4 模型筛选 连续注射鱼藤酮 4 周后,参照陈忻等^[8]行为学评分标准筛选模型,行为学评分 2 分以上即为成功模型。

1.5 干预方法 电针组:取太冲、合谷穴,采用连续波,100 Hz 高频电针治疗 21 d。天麻素组:给予天麻素(0.2 g/kg)腹腔注射,治疗 21 d。电针结合天麻素组:先天麻素(0.2 g/kg)腹腔注射,再电针治疗 21 d。

1.6 标本采集 用于免疫组织化学实验的大鼠腹腔内注射 0.3%戊巴比妥钠(50 mg/kg)进行麻醉,4%多聚甲醛灌流固定后断头取脑,石蜡包埋。用于 WB 实验的大鼠用 0.3%戊巴比妥钠腹腔注射麻醉,断头取脑,参照大鼠脑立体定位图谱,冰面上用手术刀片从大鼠中脑冠状切面迅速分离黑质,-80 $^{\circ}$ C 冰箱中保存。

1.7 免疫组织化学染色 石蜡切片(厚度为 4 μ m)常规脱蜡,抗原修复(微波),3% H₂O₂ 孵育 10 min, PBS 冲洗后,封闭液(BSA)室温封闭后滴加浓度为 1:100 的 TH 和 1:100 的 TNF- α 一抗,湿盒放冰箱 4 $^{\circ}$ C 孵育过夜。第 2 天 37 $^{\circ}$ C 温箱先复温, PBS 冲洗,滴加二抗,室温孵育 20 min,再滴加 SABC、DAB 染色,显微镜下观察。

1.8 Western Blot 检测 将 30 mg 黑质组织加 300 μ L 蛋白裂解液置于匀浆器中研磨,充分匀浆,匀浆液离心 15 min 后提取蛋白。BCA 法测定蛋白浓度,制胶、上样、电泳、转膜、封闭、4 $^{\circ}$ C 冰箱孵育一抗(TH 蛋白抗体稀释比 1:400, TNF- α 蛋白抗体稀释比 1:600)、加二抗 37 $^{\circ}$ C 孵育 2 h、曝光显影、凝胶成像仪成像和图像分析。

1.9 统计学方法 采用 SPSS 16.0 统计软件进行统计学分析,数据用($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用单因素方差分析, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

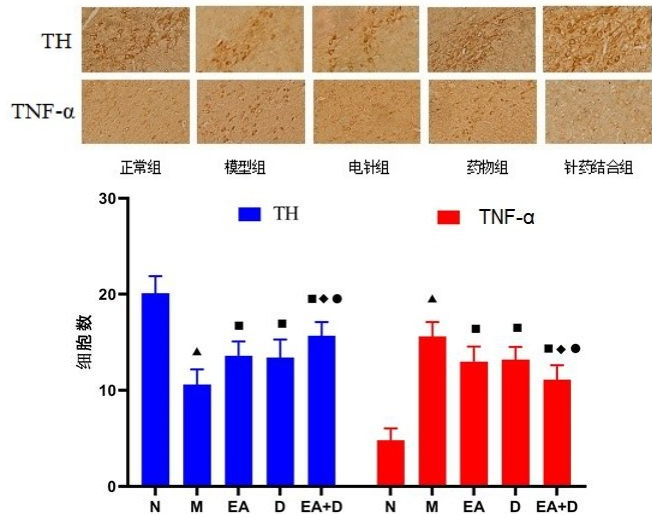
2 结果

2.1 免疫组化染色法检测 PD 大鼠黑质 TH 表达 正常组黑质 TH 阳性神经元胞浆着色为棕褐色,胞体轮廓清晰,突起可见。与正常组比较,模型组黑质 TH

阳性神经元数目显著减少 ($P < 0.01$), 胞浆浅染, 形态轮廓变性或缺失。与模型组比较, 电针组、天麻素组和电针结合天麻素组黑质 TH 阳性神经元数目均显著增加 ($P < 0.01$)。与电针组和天麻素组比较, 电针结合天麻素组黑质 TH 阳性神经元数目显著增加 ($P < 0.05$)。见图 1。

2.2 免疫组化染色法检测 PD 大鼠黑质 TNF- α 表达

正常组黑质 TNF- α 阳性神经元胞浆染色为浅棕色。与正常组比较, 模型组黑质 TNF- α 阳性神经元数目显著增加 ($P < 0.01$), 胞浆染色加深。与模型组比较, 电针组、天麻素组和电针结合天麻素组黑质 TNF- α 阳性神经元数目均显著减少 ($P < 0.01$)。与电针组和天麻素组比较, 电针结合天麻素组黑质 TNF- α 表达显著减少 ($P < 0.05$)。见图 1。



注: 与 N 组 (对照组) 比较, $\blacktriangle P < 0.01$; 与 M 组 (模型组) 比较, $\blacksquare P < 0.01$; 与 EA 组 (电针组) 比较, $\blacklozenge P < 0.05$; 与 D 组 (天麻素组) 比较, $\bullet P < 0.05$; EA+D 为针药结合组。

图 1 电针结合天麻素对 PD 模型大鼠 TH、TNF- α 表达的影响 ($n = 10$)

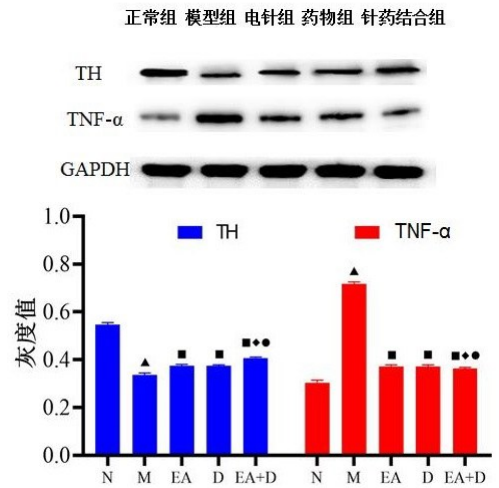
2.3 Western Blot 检测 PD 大鼠黑质 TH 蛋白表达

与正常组比较, 模型组黑质 TH 蛋白表达显著减少 ($P < 0.01$)。与模型组比较, 电针组、天麻素组和电针结合天麻素组黑质 TH 蛋白表达均显著增加 ($P < 0.01$)。与电针组和天麻素组比较, 电针结合天麻素组黑质 TH 蛋白表达显著增加 ($P < 0.05$), 见图 2。

2.4 Western Blot 检测 PD 大鼠黑质 TNF- α 蛋白表达

与正常组比较, 模型组黑质 TNF- α 蛋白表达显著增加 ($P < 0.01$)。与模型组比较, 电针组、天麻素组和电针结合天麻素组黑质 TNF- α 蛋白表达均显著减少 ($P < 0.01$)。与电针组和天麻素组比较, 电针结合天麻素组黑质 TNF- α 蛋白表达显著减少 ($P <$

0.05)。见图 2。



注: 与 N (对照组) 比较, $\blacktriangle P < 0.01$; 与 M (模型组) 比较, $\blacksquare P < 0.01$; 与 EA (电针组) 比较, $\blacklozenge P < 0.05$; 与 D (天麻素组) 比较, $\bullet P < 0.05$; EA+D 为针药结合组。

图 2 电针结合天麻素对 PD 模型大鼠 TH 蛋白、TNF- α 蛋白表达的影响 ($n = 10$)

3 讨论

PD 的主要病理改变为黑质致密部 DA 能神经元变性凋亡、 α -突触核蛋白 (α -synuclein, α -syn) 的聚集和路易小体形成^[9]。 α -syn 具有神经毒性, 能够激活小胶质细胞, 激活的小胶质细胞会产生大量的炎症因子如 TNF- α 、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 和神经毒性因子等, 进而产生神经炎症反应^[10]。FERREIRA S A 等^[11]研究表明 PD 患者脑中炎症因子如 TNF- α 和 IL-1 β 的表达水平显著升高; 在 1-甲基-4-苯基-1, 2, 3, 6-四氢吡啶 (1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine, MPTP) 及 6-羟基多巴胺 (6-hydroxydopamine, 6-OHDA) 诱导的 PD 动物模型中, 小胶质细胞被激活并产生大量的炎症因子^[12-13]。此外, SANTOS C C 等^[14]和 PAIN S 等^[15]研究表明激活的小胶质细胞可以通过介导神经炎症反应, 在 PD 病理发展过程中发挥重要作用。鱼藤酮又被称为毒鱼藤, 脂溶性强, 可直接穿透血脑屏障。鱼藤酮可通过活化丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 磷酸化, 从而激活核转录因子 κ B (nuclear factor κ B, NF- κ B) 通路, 再激活小胶质细胞, 进而导致 DA 能神经元的损伤^[16-17]。

天麻素是从天麻中提取的主要活性成分, 其药用价值高且毒副作用小。WANG W Y 等^[18]研究表明, 天麻素对 PD 病理变化具有保护作用。在中脑腹侧被盖区注射 6-OHDA 建立的 PD 大鼠模型中, 天麻素可改善 PD 大鼠的运动失衡, 增加 VTA 中 TH 阳性神经元的表达。HADDADI R 等^[19]研究也发现天麻素

可以改善 6-OHDA 单侧损伤大鼠的运动失衡。产翠翠等^[20]研究发现天麻素对脑缺血大鼠 TNF- α 的产生具有抑制作用。LI C 等^[21]报道天麻素可通过抑制 NF-KB 信号通路和 MAPK 磷酸化来减少鱼藤酮诱导的 PD 大鼠模型中活化小胶质细胞的数量,表明天麻素可以减轻 PD 模型大鼠黑质中小胶质细胞的活化,并下调黑质 TNF- α 和 IL-1 β 等促炎细胞因子的表达,从而起到减少 DA 能神经元凋亡的作用。KUMAR H 等^[22]研究发现,天麻素可通过减少半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3(cysteine aspartic acid-specific protease 3, caspase-3)、下调氧自由基等途径抑制黑质 DA 能神经元凋亡。WANG X L 等^[23]进一步研究发现,天麻素可通过加强 ERK1/2-Nrf2 通路信号传导,提高抗氧化酶的活性,减少 DA 能神经元凋亡。

近年来研究表明电针可能通过抑制神经炎症反应,减少 α -syn 的病理性聚集,保护线粒体结构及功能,平衡细胞稳态,来增强黑质 TH 表达,抑制黑质 DA 能神经元凋亡^[24-25]。李含章等^[26]研究发现电针可提高血清和黑质中的 TH 水平,明显改善 PD 小鼠的行动能力。电针可通过调节 PD 大鼠体内 MAPK 信号通路,减少 TNF- α 和 IL-1 β 等炎症因子的表达来发挥抗 PD 作用^[27]。黄锐等^[28]研究表明电针联合天麻素对阿尔茨海默病大鼠海马神经元也具有保护作用。

TH 是 DA 合成的关键酶,与 PD 发生、发展具有相关性。本研究结果表明 PD 大鼠黑质 DA 能神经元明显减少、TNF- α 表达明显增加,电针和天麻素干预都可增加 PD 模型大鼠黑质 TH 的表达、降低 TNF- α 表达,但电针结合天麻素的干预作用要强于单用天麻素或电针。电针结合天麻素的作用可能是通过降低 TNF- α 表达,减少通过 TNF- α 介导的神经炎症反应,减轻小胶质细胞的活化,从而减少 DA 能神经元凋亡,增加黑质 TH 的表达。

参考文献:

[1] THOMAS B, BEAL M F. Parkinson's disease [J]. *Hum Mol Genet*, 2007, 16(2): R183-194.

[2] STOKER T B, TORSNEY K M, BARKER R A. Emerging treatment approaches for Parkinson's disease [J]. *Front Neuro Sci*, 2018, 12: 693.

[3] LIN M W, LIN C C, CHEN Y H, et al. Celastrol inhibits dopaminergic neuronal death of Parkinson's disease through activating mitophagy [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2020, 9(1): 37.

[4] MO J J, LIU L Y, PENG W B, et al. The effectiveness of creatine treatment for Parkinson's disease: an updated meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *BMC Neurol*, 2017, 17(1): 105.

[5] 马喆, 陈奕奕, 刘慧荣, 等. 针灸治疗帕金森病运动症状的临床研究述评 [J]. *上海针灸杂志*, 2020, 39(7): 943-954.

[6] 孙晓蓓, 孙忠人, 尹洪娜, 等. 针刺治疗帕金森病相关作用机制的研究进展 [J]. *针刺研究*, 2021, 46(11): 973-979.

[7] HU Y K, LI C Y, SHEN W. Gastrodin alleviates memory deficits and reduces neuropathology in a mouse model of Alzheimer's disease [J]. *Neuropathology*, 2014, 34(4): 370-377.

[8] 陈忻, 张楠, 赵晖, 等. 鱼藤酮致帕金森病大鼠行为学与黑质病理损伤的关系 [J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2008, 34(4): 232-234.

[9] FERNANDEZ-VALLE T, GABILONDO I, GOMES-ESTEBAN J C. New therapeutic approaches to target alpha-synuclein in Parkinson's disease: the role of immunotherapy [J]. *Int Rev Neurobiol*, 2019, 146: 281-295.

[10] VENEZIA S, REFOLO V, POLISSIDIS A, et al. Toll-like receptor 4 stimulation with monophosphoryl lipid A ameliorates motor deficits and nigral neurodegeneration triggered by extraneuronal α -synucleinopathy [J]. *Mol Neurodegener*, 2017, 12(1): 52.

[11] FERREIRA S A, ROMERO-RAMOS M. Microglia response during Parkinson's disease: alpha-synuclein intervention [J]. *Front Cell Neurosci*, 2018, 12: 247.

[12] LEE E, HWANG I, PARK S, et al. MPTP-driven NLRP3 inflammasome activation in microglia plays a central role in dopaminergic neurodegeneration [J]. *Cell Death Differ*, 2019, 26(2): 213-228.

[13] YU Z Y, YANG L, YANG Y, et al. Epothilone B benefits nigral dopaminergic neurons by attenuating microglia activation in the 6-hydroxydopamine lesion mouse model of Parkinson's disease [J]. *Front Cell Neurosci*, 2018, 12: 324.

[14] SANTOS C C, ARAUJO F M, FERREIRA R S, et al. Aminochrome induces microglia and astrocyte activation [J]. *Toxicol In Vitro*, 2017, 42: 54-60.

[15] PAIN S, VERGOTE J, GULHAN Z, et al. Inflammatory process in Parkinson disease: neuroprotection by neuropeptide Y [J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2019, 33(5): 544-548.

[16] GAO F, CHEN D, HU Q S, et al. Rotenone directly induces BV2 cell activation via the p38 MAPK pathway [J]. *PLoS One*, 2013, 8(8): e72046.

[17] YUAN Y H, SUN J D, WU M M, et al. Rotenone could activate microglia through NF κ B associated pathway [J]. *Neurochem, Res*, 2013, 38(8): 1553-1560.

[18] WANG W Y, HUAI Y H. Experimental study of effect of gastrodin on Parkinson's disease in rat [J]. *Pract Geriatr*, 2013, 27: 402-404.

[19] HADDADI R, POURSIINA M, ZERAATI F, et al. Gastrodin microinjection suppresses 6-OHDA-induced motor impairments in parkinsonian rats: Insights into oxidative

- balance and microglial activation in SNc[J]. *Inflammoparmacol*, 2018, 26(5):1305-1316.
- [20] 产翠翠,范心雨,龚鑫. 天麻素对脑缺血致心肌损伤及 NGF/TrkA 表达的影响[J]. *右江民族医学院学报*, 2022, 44(3):341-345.
- [21] LI C, CHEN X, ZHANG N, et al. Gastrodin inhibits neuroinflammation in rotenone-induced Parkinson's disease model rats[J]. *Neural Regen Res*, 2012, 7(5):325-331.
- [22] KUMAR H, KIM I S, MORE S V, et al. Gastrodin protects apoptotic dopaminergic neurons in a toxin-induced Parkinson's disease model[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, 2013:514095.
- [23] WANG X L, XING G H, HONG B, et al. Gastrodin prevents motor deficits and oxidative stress in the MPTP mouse model of Parkinson's disease: Involvement of ERK1/2-Nrf2 signaling pathway[J]. *Life Sci*, 2014, 114(2):77-85.
- [24] 黄凯,鲍春龄,陈维伟,等. 电针对 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶诱导的帕金森病模型小鼠线粒体功能的影响[J]. *针刺研究*, 2021, 46(1):21-26.
- [25] 祁羚,汪瑶,李亚楠,等. 电针对鱼藤酮诱导的帕金森病大鼠神经炎症反应及 Toll 样受体 4/核因子- κ B 信号通路的影响[J]. *针刺研究*, 2021, 46(11):929-934,972.
- [26] 李含章,祁羚,张小蕾,等. 电针对帕金森病小鼠胰高血糖样肽-1 受体/磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B 蛋白通路的调控作用[J]. *针刺研究*, 2022, 47(1):27-32.
- [27] 王述菊,马骏,王彦春,等. 电针对帕金森病模型大鼠黑质区 c-Jun 氨基末端激酶和 TNF- α 、IFN- γ 、IL-1 β 蛋白表达的影响[J]. *中华中医药学刊*, 2017, 35(1):43-46.
- [28] 黄锐,龚鑫,倪进忠,等. 针药结合对阿尔茨海默病大鼠海马区 Bcl-2 和 Bax 蛋白表达的影响[J]. *中国针灸*, 2019, 39(4):397-402.

收稿日期:2022-11-04;修回日期:2022-12-19

(上接第 405 页)

- [6] HEIMES A S, KRÄMER H, HÄRTNER F, et al. Prognostic impact of immunoglobulin kappa C in breast cancer patients treated with adjuvant chemotherapy[J]. *Breast Care (Basel)*, 2021, 16(5):444-451.
- [7] PANDEY J P, KISTNER-GRIFFIN E, BLACK L, et al. IGKC and Fc γ R genotypes and humoral immunity to HER2 in breast cancer [J]. *Immunobiology*, 2014, 219(2):113-117.
- [8] KIM M, PARK J, BOUHADDOU M, et al. A protein interaction landscape of breast cancer[J]. *Science*, 2021, 374(6563):eabf3066.
- [9] LIU J F, LICHTENBERG T, HOADLEY K A, et al. An integrated TCGA pan-cancer clinical data resource to drive high-quality survival outcome analytics [J]. *Cell*, 2018, 173(2):400-416, e11.
- [10] MALTA T M, SOKOLOV A, GENTLES A J, et al. Machine learning identifies stemness features associated with oncogenic dedifferentiation[J]. *Cell*, 2018, 173(2):338-354, e15.
- [11] ANDERSEN P K, GILL R D. Cox's regression model for counting processes: a large sample study[J]. *Ann of Statist*, 1982, 10(4):1100-1120.
- [12] SHEN W T, SONG Z G, ZHONG X A, et al. Sangerbox: a comprehensive, interaction-friendly clinical bioinformatics analysis platform[J]. *iMeta*, 2022(1):e36.
- [13] SCHMIDT M, HELLWIG B, HAMMAD S, et al. A comprehensive analysis of human gene expression profiles identifies stromal immunoglobulin κ C as a compatible prognostic marker in human solid tumors[J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(9):2695-2703.
- [14] LOHR M, EDLUND K, BOTLING J, et al. The prognostic relevance of tumour-infiltrating plasma cells and immunoglobulin kappa C indicates an important role of the humoral immune response in non-small cell lung cancer[J]. *Cancer Lett*, 2013, 333(2):222-228.
- [15] WHITESIDE T L. Immune responses to cancer: are they potential biomarkers of prognosis? [J]. *Front Oncol*, 2013, 3:107.
- [16] LI M, FENG D Y, REN W, et al. Expression of immunoglobulin kappa light chain constant region in abnormal human cervical epithelial cells[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2004, 36(11):2250-2257.
- [17] YANG S B, WANG M W, YOU W D. Co-expression of immunoglobulin light chain kappa and lambda in gastric carcinoma cell[J]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*, 2002, 24(5):465-466.
- [18] CHEN Z L, GERHOLD-AY A, GEBHARD S, et al. Immunoglobulin kappa C predicts overall survival in node-negative breast cancer [J]. *PLoS One*, 2012, 7(9):e44741.
- [19] ZHANG S W, FEI F, WANG H, et al. Stromal immunoglobulin κ C expression is associated with initiation of breast cancer in TA2 mice and human breast cancer[J]. *Cancer Sci*, 2018, 109(6):1825-1833.
- [20] FRISTEDT R, BORG D, HEDNER C, et al. Prognostic impact of tumour-associated B cells and plasma cells in oesophageal and gastric adenocarcinoma[J]. *J Gastrointest Oncol*, 2016, 7(6):848-859.

收稿日期:2023-04-13;修回日期:2023-05-21